

## O desafio de adensar a cadeia de P&D de medicamentos biotecnológicos no Brasil

Vitor Pimentel  
Renata Gomes  
André Landim  
Maurício Maciel  
João Paulo Pieroni\*

### Resumo

Os processos de construção e acúmulo de competências na indústria farmacêutica brasileira aceleraram-se na última década, consolidando uma base produtiva relevante na rota de síntese química. Para os próximos anos, as maiores oportunidades da indústria se concentram no campo dos medicamentos biotecnológicos, no qual há um conjunto expressivo de investimentos mapeados no país. Mesmo com uma capacitação ainda incipiente, a biotecnologia oferece oportunidades de adensamento das atividades, tanto da cadeia produtiva quanto de pesquisa e desenvolvimento (P&D). O objetivo deste trabalho é, com base na perspectiva de demanda gerada pelos novos investimentos, mapear o estágio competitivo da cadeia de P&D em biotecnologia no Brasil.

---

\* Respectivamente, economista, engenheira, engenheiro, engenheiro e gerente setorial do Departamento de Produtos e Intermediários Químicos e Farmacêuticos, da Área Industrial do BNDES. Os autores agradecem os comentários de Pedro Palmeira Filho, Carla Reis e Rodrigo Cunha e o apoio de pesquisa de Mario Jorge Fernandes.

## Introdução

A indústria farmacêutica brasileira chegou a um ponto de inflexão. Depois da bem-sucedida estratégia de crescimento baseada nos medicamentos genéricos e similares de síntese química, o acirramento da concorrência tem levado as empresas a buscarem alternativas para a manutenção de seus portfólios. A perspectiva de manutenção das expressivas taxas de crescimento do mercado brasileiro, associada à estagnação dos mercados maduros, alçou o país ao centro das atenções também das empresas multinacionais.

Nesse contexto, as políticas públicas de saúde vêm procurando induzir novas direções para a elevação da competitividade e o adensamento das cadeias produtivas no Brasil. Em particular, desde 2009 o BNDES vem apontando a biotecnologia como a principal oportunidade no campo da indústria farmacêutica, com diversos trabalhos publicados no *BNDES Setorial* – Reis *et al.* (2009), Reis, Pieroni e Souza (2010), Reis, Landim e Pieroni (2011) e Landim *et al.* (2012).

Nos últimos anos, observam-se movimentos visando à internalização da produção de medicamentos biotecnológicos e à intensificação das atividades inovativas no país. Esses movimentos podem criar uma segunda oportunidade: o adensamento da cadeia de P&D de medicamentos, com foco nos biotecnológicos.

O desenvolvimento de um medicamento é um processo longo e complexo, o que se intensifica no caso dos obtidos por rota biotecnológica. Na experiência internacional, o processo é muitas vezes conduzido pelas grandes empresas farmacêuticas em parceria com diversos prestadores de serviços tecnológicos especializados, constituindo um mercado com características, atores e dinâmica próprios.

Partes comuns da cadeia de P&D dos medicamentos sintéticos e biotecnológicos também já foram objetos de atenção do BNDES, como nos trabalhos sobre os testes pré-clínicos [Pieroni *et al.* (2009)] e sobre os ensaios clínicos [Gomes *et al.* (2012)]. Entretanto, no que se refere ao desenvolvimento de medicamentos biotecnológicos, há certas peculiaridades e etapas adicionais que merecem atenção especial.

Com visão de longo prazo de inserir o país na rede internacional de inovação da indústria farmacêutica, neste trabalho busca-se mapear e avaliar o estágio competitivo da cadeia de P&D em biotecnologia no Brasil, em relação a competências técnicas e infraestrutura.

Levando em conta a complexidade do assunto, adotou-se metodologia exploratória, baseada em revisão bibliográfica e entrevistas livres com atores selecionados da indústria, como empresas farmacêuticas, empresas de base tecnológica, incubadoras de empresas e instituições científicas e tecnológicas (ICT). Os resultados das entrevistas foram agregados e ponderados pela experiência da equipe do BNDES no apoio ao Complexo Industrial da Saúde.

O texto está distribuído em três seções, além desta introdução. Na próxima seção, busca-se contextualizar os impactos da biotecnologia moderna na evolução da indústria farmacêutica, em relação a mercado, estratégias de empresas e inovação. Em seguida, são detalhados os aspectos técnicos inerentes à cadeia de pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos biotecnológicos. Por fim, o olhar se volta para a evolução da indústria e da ciência brasileira relacionada ao tema, com uma avaliação qualitativa das competências e da infraestrutura da cadeia de P&D associada à biotecnologia para saúde, além de uma breve revisão crítica da atuação recente do BNDES.

## **O papel da biotecnologia moderna na indústria farmacêutica**

### **Inovação na indústria farmacêutica**

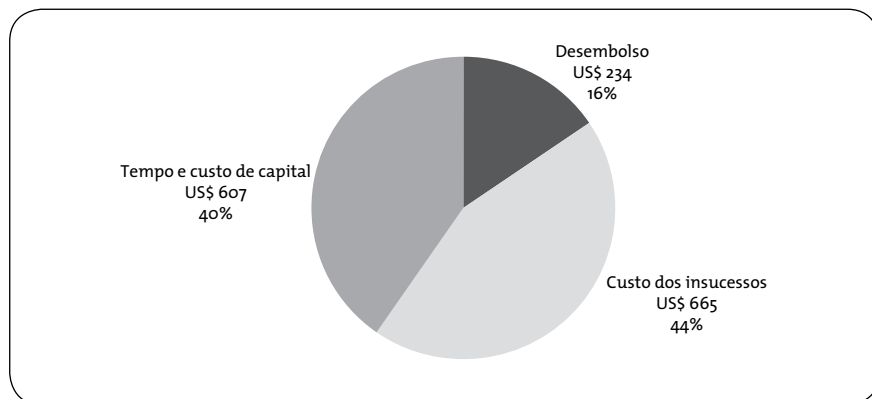
A inovação é uma característica inerente à indústria farmacêutica. A permanência nesse mercado depende da capacidade da empresa de criar, sustentar e repor seu portfólio de medicamentos. Por esse motivo, as grandes companhias do setor investem entre 10% e 20% de sua receita anual em atividades de P&D.<sup>1</sup>

Segundo a estimativa mais recente,<sup>2</sup> o custo médio para se lançar uma molécula inédita no mundo atingiu US\$ 1,5 bilhão, em dólares de 2011. A estimativa considera três variáveis principais. A distribuição dos desembolsos efetivos com o desenvolvimento do produto, do custo dos insucessos e do custo de oportunidade do capital investido é exposta no Gráfico 1 [Mestre-Ferrandiz, Sussex e Towse (2012)].

<sup>1</sup> O processo de P&D, considerando as especificidades dos produtos biotecnológicos, está detalhado mais adiante neste trabalho. Para abordagens mais amplas sobre o processo de inovação na indústria farmacêutica, ver, por exemplo, Paranhos (2012) e Radaelli (2008).

<sup>2</sup> Antes de detalhar sua nova estimativa, Mestre-Ferrandiz, Sussex e Towse (2012) elaboram uma revisão bibliográfica dos principais estudos no tema. Por outro lado, há forte controvérsia quanto à metodologia utilizada para calcular esse custo, por exemplo, Berndt, Gottschalk e Strobeck (2005).

**Gráfico 1 | Distribuição dos custos para lançamento de um medicamento novo (em US\$ milhões)**



Fonte: Elaboração própria, com base em dados de Mestre-Ferrandiz, Sussex e Towse (2012).

Como se depreende do gráfico, o desembolso efetivo com a pesquisa e o desenvolvimento da nova molécula bem-sucedida responde pela menor parte do custo estimado para inovação na indústria. Os valores mais significativos dizem respeito à própria natureza do investimento em inovação farmacêutica, com forte incerteza associada e que envolve longos prazos de maturação.

A incerteza manifesta-se no elevado gasto com projetos malsucedidos, ou seja, com o número de moléculas que precisam ser testadas para que apenas uma chegue ao mercado. Estima-se que de cada 14 produtos que chegam aos ensaios clínicos, etapa que exige a maior parte dos desembolsos, apenas um produto obtenha o registro. Já o longo prazo de maturação dos projetos se expressa no custo de oportunidade do capital investido. Nos dados analisados por Mestre-Ferrandiz, Sussex e Towse (2012), o tempo médio de todo o processo de P&D foi de 11,5 anos.<sup>3</sup>

As características tácitas do processo de descoberta de novas substâncias e o elevado custo de desenvolvimento dos medicamentos constituem barreiras significativas à entrada na indústria. Esses fatores, associados à segurança oferecida pelas patentes e à lealdade a marcas estabelecidas pela classe médica, podem explicar a longevidade das empresas farmacêuticas. Essas empresas centenárias vêm demonstrando alta capacidade de se adap-

<sup>3</sup> O custo do tempo foi avaliado aplicando-se uma taxa de desconto real de 11% a.a. ao desembolso estimado para obter uma molécula, ajustado pelos tempos estimados de cada etapa.

tar às diversas mudanças institucionais e tecnológicas que o setor vem experimentando, principalmente a partir da década de 1980 [Pisano (2002)].

## Ascensão da biotecnologia

Nas últimas três décadas, o processo de pesquisa, desenvolvimento e produção da indústria farmacêutica vem sendo gradativamente alterado pelo que se convencionou chamar de revolução da biotecnologia moderna ou biologia molecular.

A biotecnologia moderna é um conjunto de técnicas empregadas para modificar partes dos organismos encontrados na natureza (células, proteínas, bactérias, entre outros), alterando os processos biológicos naturais para resolver problemas e gerar produtos. Tem aplicações transversais, como geração de energia, produção de alimentos e saúde. Dentre as principais técnicas, destacam-se a engenharia genética, a cultura de células, a clonagem e as células-tronco [Silveira, Futino e Olalde (2002)].

Mesmo no campo da saúde, as aplicações da biologia molecular são muito amplas, como a regeneração de tecidos por meio de células-tronco e o diagnóstico de doenças por meio do mapeamento genético. No campo farmacêutico, objeto deste trabalho, as principais aplicações da biotecnologia molecular envolvem os métodos de pesquisa e de produção de moléculas com atividade terapêutica [Reis *et al.* (2009)].

Na etapa de descoberta, por ampliar o conhecimento sobre os processos químicos e biológicos que desencadeiam as condições clínicas, o processo de busca tornou-se mais racional. Em comparação à prática anterior, baseada em um exercício aleatório experimental, tornou-se possível delimitar o número de moléculas que potencialmente se ligam aos alvos terapêuticos, e até provocar alterações em sua forma de acordo com os objetivos desejados (*rational drug design*).

A fase de desenvolvimento de novos produtos também se beneficia das novas tecnologias, pois os testes pré-clínicos *in vitro* realizados com linhagens celulares mais robustas podem substituir parcialmente algumas das etapas de ensaios em modelos animais, sobretudo as mais simples.

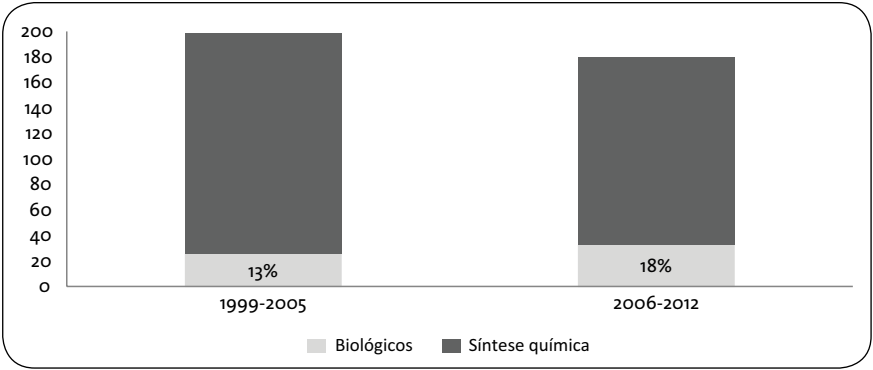
Contudo, o maior impacto foi na etapa de síntese. Antes da revolução da biotecnologia moderna, o universo de compostos terapêuticos pesquisado estava limitado àqueles que podiam ser sintetizados por meio de reações de

química fina ou encontrados na natureza e isolados. A revolução da biologia molecular ampliou significativamente o número de substâncias candidatas a medicamentos, com a inclusão de moléculas de elevado peso molecular, como as proteínas, antes quase impossíveis de serem obtidas por processos industriais. Isso viabilizou o desenvolvimento de produtos para necessidades de saúde antes não atendidas [Friedman (2008)].

Os medicamentos desenvolvidos e produzidos com base na biotecnologia moderna demoraram um relativo tempo para ganhar mercado. Os primeiros produtos foram lançados ainda na década de 1980 e atualmente representam cerca de 20% do total do mercado.<sup>4</sup> Entretanto, constituem a grande aposta da indústria, com crescente participação no número de novos produtos registrados, em contraste com a redução dos produtos de síntese química (Gráfico 2).

A prioridade dos investimentos em biotecnologia deve-se particularmente ao elevado valor agregado de seus produtos, já que se tratam, em geral, de terapias de uso prolongado ou contínuo para doenças crônico-degenerativas, em especial nas áreas de oncologia e reumatologia [Reis, Landim e Pieroni (2011)].

Gráfico 2 | Novos medicamentos aprovados pelo FDA, por rota tecnológica



Fonte: Elaboração própria, com base em dados da FDA.

<sup>4</sup> A insulina humana recombinante, lançada em 1982, é considerada o primeiro produto da biotecnologia moderna. Foi desenvolvida pela Genentech, à época uma empresa independente de base tecnológica, que licenciou a comercialização do produto para a Eli Lilly, uma das grandes farmacêuticas estabelecidas. A separação entre P&D e comercialização viria a se tornar um padrão para os produtos biotecnológicos [Johnson (1983); Radaelli (2008)].

## Reorganização de P&D

Como a biotecnologia para saúde foi descoberta nas universidades e empresas de base tecnológica norte-americanas, fora dos centros de pesquisa das empresas farmacêuticas estabelecidas, constituiu, em tese, uma brecha por onde poderiam entrar novos competidores. Entretanto, observado *ex post*, poucas empresas de base biotecnológica foram capazes de colocar produtos finais no mercado. Da primeira onda de empresas de base tecnológica nos anos 1980, um número reduzido conseguiu crescer como empresas independentes.<sup>5</sup>

A explicação para esse processo passa por diversos fatores. Em primeiro lugar, embora financiadas por capital de risco, as novas empresas de biotecnologia enfrentaram grande dificuldade para se sustentar sem receitas ao longo do processo regulatório. Mesmo que obtivessem o registro do produto, essas empresas teriam de criar e manter uma força de vendas com capilaridade para divulgar o novo produto à classe médica, tais quais as empresas farmacêuticas estabelecidas, que têm despesas comerciais semelhantes ao investimento em P&D, proporcionalmente à receita. Por fim, a credibilidade das marcas constitui uma última barreira à aceitação de produtos de empresas iniciantes [Paranhos (2012)].

Dessa forma, as principais empresas de biotecnologia buscaram soluções alternativas para acelerar o tempo de comercialização de seus produtos e acessar os ativos complementares das empresas estabelecidas. As soluções envolveram a terceirização (*outsourcing*) de etapas da cadeia de desenvolvimento para prestadores de serviços tecnológicos especializados, como a realização de testes de caracterização e estabilidade dos produtos, a produção de lotes-piloto e a gestão de ensaios clínicos. Essas empresas são denominadas Contract Research Organization (CRO) e Contract Manufacture Organization (CMO). Ao mesmo tempo, as empresas farmacêuticas estabelecidas buscavam acessar o conhecimento presente nas empresas de base tecnológica.

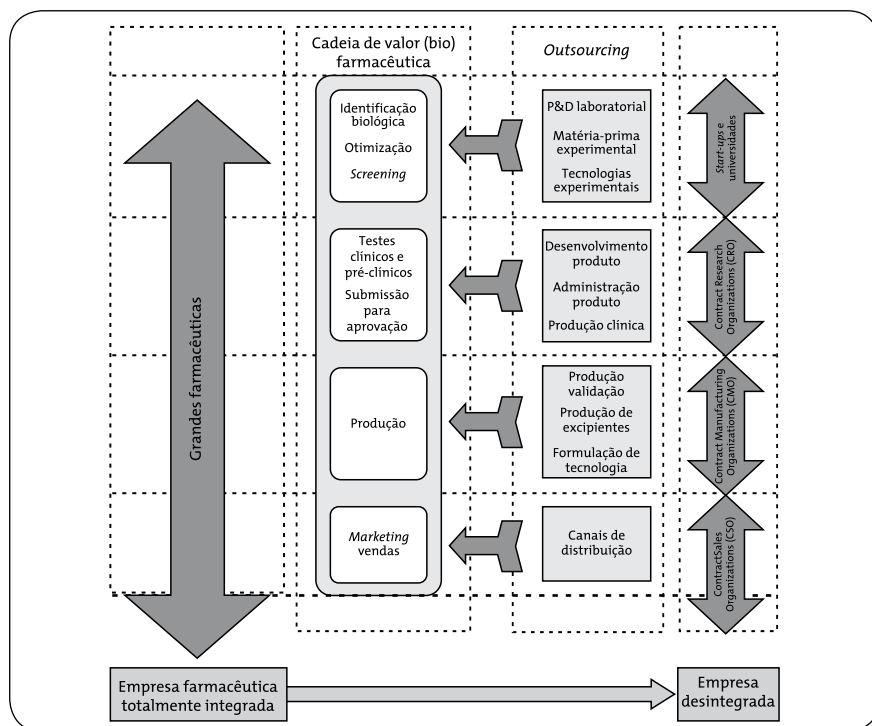
O processo de terceirização na indústria trouxe à tona a discussão sobre a empresa virtual ou desintegrada. Esta não contaria com estrutura física, restringindo-se a gerir contratos com os diversos parceiros, responsáveis por prestar os serviços tecnológicos necessários ao desenvolvimento de uma nova molé-

---

<sup>5</sup> Como exemplos de empresas de biotecnologia com receitas anuais superiores a US\$ 1 bilhão, destacam-se Biogen Idec, Amgen, Gilead e Vertex. Outras empresas desse porte foram adquiridas, como Genentech, Wyeth, Genzyme, Millenium e ImClone.

cula. Em tese, praticamente todos esses serviços podem ser adquiridos, possibilitando reduzir a necessidade de capital das empresas pequenas (Figura 1).

Figura 1 | Modelos de organização da cadeia de P&D



Fonte: Radaelli (2008).

No entanto, há outras formas de desintegração da cadeia além da terceirização. As empresas de biotecnologia buscaram se rentabilizar por meio de parcerias de mais longo prazo e de licenciamentos de produtos ainda em desenvolvimento com grandes empresas. Em conceito mais amplo que de empresa virtual, a gestão da inovação aproximou-se mais da inovação aberta, em que as empresas se especializam em algumas poucas etapas que seriam suas competências mais fortes e se utilizam de um amplo rol de parcerias para acessar as competências de outras empresas [Chesbrough, Vanhaverbeck e West (2006); Pisano (2002)].

Observou-se também uma onda de aquisições a partir dos anos 1990 envolvendo as grandes empresas farmacêuticas e as empresas de base biotecnológica, cujo marco foi a aquisição de 60% da pioneira Genentech pela suíça Roche em 1990. Assim, mesmo que não detivessem o conhecimento



básico da biotecnologia no momento inicial, as grandes empresas farmacêuticas continuaram a liderar o processo de P&D por meio da contratação de serviços, licenciamentos, parcerias e aquisições.

## Expiração de patentes e estratégias seguidoras: a oportunidade do Brasil

A partir da década de 2010, as patentes de medicamentos biotecnológicos de elevado valor agregado começaram a expirar. Considerando que esses produtos representam sete dos 15 mais vendidos do mercado farmacêutico, há uma corrida global para desenvolver e registrar produtos concorrentes.

Tabela 1 | Medicamentos mais vendidos no mundo, em US\$ bilhões, 2012

Rank	Medicamento	Princípio ativo	Empresa	Tecnologia	Expiração da patente	Vendas (US\$ bilhões)
1	Seretide	Fluticasone/salmeterol	GlaxoSmithKline	química	EUA 2010; UE 2013	8,9
2	<b>Humira</b>	<b>Adalimumab</b>	<b>Abbott</b>	<b>biotecnologia</b>	<b>EUA 2016; UE 2018</b>	<b>8,5</b>
3	Crestor	Rosuvastatin	AstraZeneca	química	2016	8,3
4	Nexium	Esomeprazole	AstraZeneca	química	2014	7,5
5	<b>Enbrel</b>	<b>Etanercept</b>	<b>Pfizer/Wyeth</b>	<b>biotecnologia</b>	<b>EUA 2028;* UE 2015</b>	<b>7,5</b>
6	<b>Remicade</b>	<b>Infliximab</b>	<b>MSD</b>	<b>biotecnologia</b>	<b>EUA 2018; UE 2014</b>	<b>7,3</b>
7	Abilify	Aripiprazole	Otsuka	química	2015	7,0
8	<b>Lantus</b>	<b>Insulin glargine</b>	<b>Sanofi-Aventis</b>	<b>biotecnologia</b>	<b>2015</b>	<b>6,6</b>
9	<b>Mabthera</b>	<b>Rituximab</b>	<b>Roche/Genentech/ Biogen Idec</b>	<b>biotecnologia</b>	<b>EUA 2016; UE 2013</b>	<b>6,0</b>
10	Cymbalta	Duloxetine	Eli Lilly	química	2013	5,8
11	<b>Avastin</b>	<b>Bevacizumab</b>	<b>Roche/Genentech</b>	<b>biotecnologia</b>	<b>EUA 2019; UE 2022</b>	<b>5,4</b>
12	Plavix	Clopidogrel	Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Aventis	química	2011	5,2
13	Spiriva	Tiotropium bromide	Boehringer Ingelheim/Pfizer	química	2014	5,1
14	Lipitor	Atorvastatin	Pfizer	química	2011	5,1
15	<b>Herceptin</b>	<b>Trastuzumab</b>	<b>Roche/Genentech</b>	<b>biotecnologia</b>	<b>EUA 2019; UE 2014</b>	<b>5,0</b>
Soma 15 maiores						99,2
Biotecnologia						46,3
Mercado mundial						856,1

Fonte: Elaboração própria, com base em IMS Health.

\* A patente original expirou em 2012 nos EUA; uma nova patente estendeu a proteção por mais 16 anos.

Entretanto, há discussão regulatória internacional sobre a possibilidade de aplicar as mesmas normas dos medicamentos genéricos de síntese química para os produtos biológicos. A caracterização exata das estruturas moleculares de proteínas em laboratório é muito complexa, além de não haver parâmetros para mensurar os impactos de pequenas diferenças moleculares na segurança e eficácia dos produtos.

Portanto, os testes de biodisponibilidade e bioequivalência utilizados para demonstrar que um medicamento genérico é fiel ao produto de referência seriam insuficientes, levando à necessidade de se realizarem ensaios clínicos comparativos com o produto de referência para demonstrar a biossimilaridade.

Por esses motivos, as principais agências regulatórias rejeitaram o termo biogênico em favor da denominação biossimilar<sup>6</sup> para os produtos que utilizam o mesmo princípio ativo dos medicamentos biológicos originais, quando estes já não estão mais protegidos por patentes.

A exigência de ensaios clínicos leva a um aumento significativo dos custos de desenvolvimento dos biossimilares, que supera em dez vezes os custos de desenvolvimento dos genéricos de síntese química [IMS Health (2011)].

Uma das discussões centrais sobre os biossimilares é a intercambialidade, isto é, a possibilidade de o médico receitar o produto de referência e o paciente substituí-lo por versão concorrente, como acontece com os genéricos de síntese química. Na União Europeia, essa questão foi delegada aos países-membros, registrando-se que todos, até o momento, criaram mecanismos específicos para impedir a substituição [GaBI (2012b)].

Como resultado, com barreiras à entrada bem maiores – quanto a custo, tempo de desenvolvimento e complexidade tecnológica – e sem a garantia de substituição do medicamento de referência, a competição no mercado de biossimilares não deve ser baseada primordialmente em custo, como no mercado de genéricos. Ao contrário, credibilidade e marcas devem ser ativos ainda mais relevantes para concorrer no mercado privado desses produtos.

A estratégia de incentivo ao desenvolvimento e à produção de medicamentos biossimilares vem sendo adotada por países em desenvolvimento na tentativa de promover o *catch-up* tecnológico, visando incorporar as

---

<sup>6</sup> Para uma discussão regulatória mais completa, ver Reis, Landim e Pieroni (2011).

competências tecnológicas associadas à biotecnologia moderna. Reis, Landim e Pieroni (2011) analisam as experiências de China, Índia e Israel, destacando, dentre outros elementos: a existência de uma estratégia nacional declarada, associada a medidas voltadas para o fortalecimento da indústria, fomento a P&D (tanto no meio acadêmico quanto nas empresas) e utilização da regulação como instrumento de política de estímulo à indústria nacional. Em Israel e na Índia, já havia conhecimento acumulado em biotecnologia, seja no ambiente acadêmico, seja na produção de vacinas.

Os biossimilares representam uma oportunidade de desenvolvimento de uma plataforma tecnológica não disponível no Brasil, ainda aberta a estratégias de verticalização do princípio ativo e com um amplo rol de possibilidades terapêuticas pouco exploradas.

Nessa direção, diversos projetos vêm sendo apresentados ao BNDES com o objetivo de desenvolver e produzir medicamentos biotecnológicos. Tal movimento pode representar também uma nova oportunidade. A possibilidade de uma demanda inicial para o desenvolvimento dos biossimilares, além da instalação de plantas de biotecnologia no país, pode viabilizar a execução de alguns serviços tecnológicos estratégicos. Parte significativa da infraestrutura e da capacitação necessárias para os biossimilares é comum ao desenvolvimento de proteínas inéditas.

Da mesma forma que a entrada da indústria brasileira na biotecnologia para a saúde vem recebendo forte indução das políticas públicas, o adensamento da cadeia de P&D deve passar a figurar no centro da nova discussão. Para tanto, a próxima seção visa detalhar os aspectos técnicos das principais etapas da cadeia.

## **Aspectos técnicos do desenvolvimento e da produção de medicamentos biotecnológicos**

A descoberta da técnica do DNA recombinante em 1973 é considerada o marco de surgimento da biotecnologia moderna. A técnica consiste em inserir os genes que codificam a proteína desejada em uma célula hospedeira que não teria aquela sequência de DNA naturalmente. Essa célula hospedeira modificada passaria, então, a expressar a proteína de interesse.

A engenharia genética pode ser utilizada com duas finalidades principais. Uma delas é a obtenção, em larga escala, de proteínas humanas cuja deficiência define alguns tipos de doenças, como a diabetes tipo 1 e a hemofilia. Assim, sequências de DNA identificadas pelo mapeamento do genoma humano são inseridas nas células hospedeiras, que passam a expressar proteínas como a insulina e os fatores de coagulação sanguínea. Essas proteínas de reposição são também chamadas de biofármacos de primeira geração.

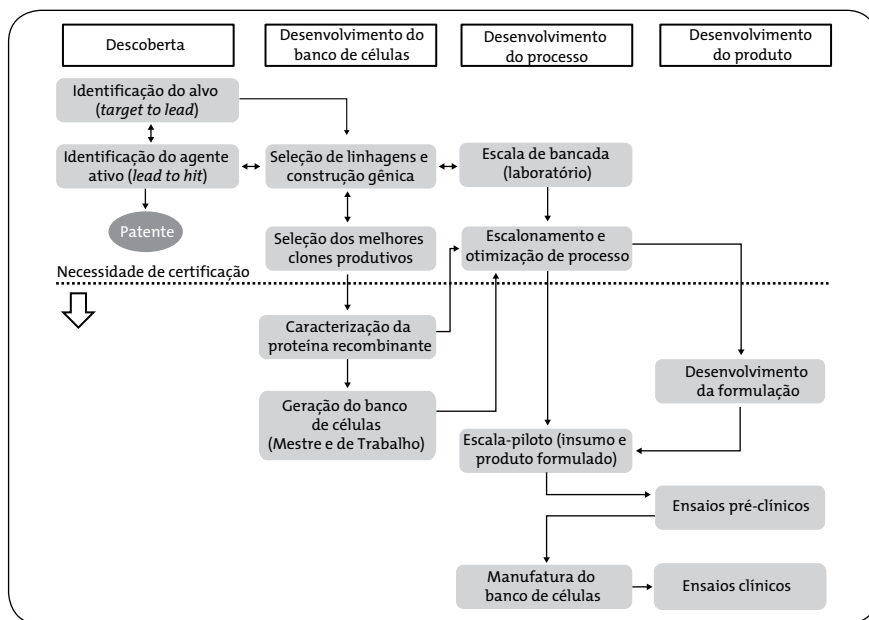
Outra finalidade é gerar proteínas com propriedades terapêuticas planejadas, não encontradas na natureza. Essas propriedades planejadas podem envolver desde pequenas alterações em proteínas existentes, como os análogos de insulina, até proteínas completamente novas que se ligam a alvos terapêuticos específicos. Os medicamentos resultantes dessa técnica são conhecidos como biofármacos de segunda geração.

### **Visão geral do processo de P&D**

Para que um medicamento inovador chegue ao mercado, seja ele de base química ou de base biotecnológica, deve-se desenvolver o produto em si e o processo que será utilizado para sua produção. Para produtos biológicos, há etapas adicionais relacionadas ao desenvolvimento do banco de células. Na exposição a seguir, estas foram apresentadas como distintas do desenvolvimento de produto com fins didáticos. Em função de suas características e aplicações, além da maior complexidade envolvida em cada etapa, as cadeias de desenvolvimento são extremamente interdependentes, tornando-se, por vezes, muito difícil separá-las. A Figura 2 busca simplificar e sistematizar esse processo.

O desenvolvimento de um biofármaco inicia-se em uma etapa exploratória, na qual são pesquisados, definidos e validados o alvo terapêutico e a molécula que se liga àquele alvo. Para efeitos de exposição, essa etapa é denominada descoberta. Com o alvo validado e a proteína identificada, parte-se para a etapa de banco de células, na qual se procura desenvolver linhagens celulares capazes de produzir a proteína de interesse de forma estável e antecipar questões de produtividade. O objetivo final dessa etapa é gerar um Banco de Células Mestre (Master Cell Bank), geradas por meio da seleção do clone mais produtivo.

Figura 2 | Fluxo das etapas de desenvolvimento de um produto biológico



Fonte: Elaboração própria, com base em Piza (2008).

O desenvolvimento de processo perpassa todas as etapas da cadeia visando determinar um processo produtivo reprodutível e economicamente viável. Partindo da escala de bancada, usualmente alguns litros, verificam-se as condições e variáveis de produção que otimizam custo e produtividade (em gramas por litro) em diferentes escalas de produção, até chegar à industrial, realizada em biorreatores que podem ultrapassar os mil litros.

Para registro do produto, cada nova molécula passa por uma série de ensaios, primeiramente em laboratório, depois em animais e, por fim, em seres humanos, com a finalidade de comprovar segurança e eficácia, antes de ser disponibilizado no mercado. Parte significativa desses ensaios deve ser feita em estruturas certificadas e seguir as normas regulatórias pertinentes, a fim de garantir resultados robustos e confiáveis.

As principais etapas do desenvolvimento de bancos de células, produtos e processos biotecnológicos serão descritas, em detalhes, a seguir. Embora haja etapas de produção conceitualmente comuns a todos os produtos, seu detalhamento varia de forma significativa em função da proteína de interesse e do tipo de célula usada como vetor de expressão. A fim de facilitar

o entendimento, a descrição das etapas terá como base o desenvolvimento de proteínas recombinantes obtidas a partir de células animais, ressaltando, quando pertinente, variações relativas ao desenvolvimento em outros tipos de célula (bactérias e leveduras).

## Descoberta

### *Identificação e validação do alvo terapêutico*

O alvo terapêutico é o alvo biológico com o qual o fármaco interage para desencadear a resposta pretendida. Sua identificação inicia-se com a compreensão dos processos biológicos, sobretudo do papel de moléculas específicas, como enzimas, receptores e proteínas. É uma etapa exploratória, que agrega competências diversas, como medicina e bioquímica, e que depende do conhecimento de classes terapêuticas específicas, como oncologia, cardiologia e endocrinologia.

Identificado o alvo, ele precisa ser validado: é necessário demonstrar sua relação com a história natural da doença e que ele pode ser modificado pela interação com outras substâncias. Para essa tarefa, uma das metodologias recentes e mais utilizadas é a modelagem computacional, em que se pretende construir a estrutura molecular do alvo em busca de sítios receptores, capazes de se ligarem a outras moléculas. Pode-se fazer a validação usando modelos *in vitro* (células) e *in vivo* (animais), embora não haja, nesse estágio, obrigatoriedade de que esses testes sejam realizados seguindo as normas regulatórias de Boas Práticas de Laboratório [Gonçalves (2011); Smith (2003)].

### *Pesquisa e otimização de agentes potencialmente ativos (leads)*

Validado o alvo, passa-se à identificação e/ou ao desenho de moléculas com as afinidades necessárias. Aqui reside uma das grandes contribuições da biotecnologia moderna para o processo de pesquisa de novos agentes ativos, pois se tornou possível, por meio de competências associadas à biologia molecular e à modelagem computacional, desenhar moléculas que se encaixam aos alvos validados (*rational drug design*). O desenho é feito com base na escolha de sequências de DNA previamente conhecidas, que farão com que uma célula passe a expressar a proteína com a sequência de aminoácidos desejada [Blundell (1996)].

O desenho de moléculas deve considerar tanto a natureza do alvo quanto sua localização. Por exemplo, quando o alvo está no exterior da célula, po-

dem ser utilizadas como substâncias ativas moléculas grandes, como proteínas e peptídeos. Já se o alvo estiver no interior da célula, apenas princípios ativos capazes de atravessar a membrana celular, como é o caso das pequenas moléculas, podem ser utilizados. Assim, os produtos da biotecnologia moderna são mais adequados aos primeiros casos, ficando preservado um espaço de pesquisa para a síntese química<sup>7</sup> [Blundell (1996)].

Para a realização dos testes iniciais, há que se obter, em escala de laboratório, a molécula de interesse. Por esse motivo, em paralelo realizam-se algumas das etapas da geração do banco de células, que serão abordadas mais adiante. A obtenção de uma proteína com atividade potencial e possível de ser produzida é dos marcos mais importantes do processo de P&D de medicamentos, pois se cumprem os requisitos usuais<sup>8</sup> para se solicitar uma patente. O desenvolvimento das etapas posteriores também pode resultar em outras patentes relacionadas ao processo.

Historicamente, o processo de identificação e triagem de novas moléculas com atividade potencial sobre um determinado alvo era lento e não sistemático. Com o advento da técnica de High Throughput Screening (HTS), que utiliza a análise baseada no alvo e a automação robótica, esse processo passou a ser feito de forma rápida e automatizada, permitindo a avaliação de milhares de compostos em poucos dias [Pisano (2002)].

Uma vez selecionado o agente ativo para determinado alvo, normalmente é necessário realizar pequenas alterações em sua estrutura molecular para aperfeiçoar sua afinidade de ligação ou modificar suas propriedades farmacológicas, sem alterar a função principal. O próprio desenho da proteína pode influenciar também a otimização das etapas produtivas, como a purificação.

Como proteínas são moléculas grandes, há um espaço significativo para inovações incrementais em produtos existentes, mantendo o mecanismo de ação, mas buscando minimizar efeitos adversos ou potencializar a metabolização. Essas inovações incrementais, conhecidas como *biobetters*, podem ser objeto de patente e, de modo geral, passam pelo mesmo rito de ensaios

<sup>7</sup> Esta é uma das justificativas técnicas para as projeções de que a biotecnologia moderna deve substituir apenas parte da síntese química como rota tecnológica para a indústria farmacêutica.

<sup>8</sup> Embora haja alguma variação nas legislações nacionais, os principais requisitos para patente são: novidade, não obviedade e aplicação industrial. Para uma análise das possibilidades de patenteamento em biotecnologia, ver Zucoloto (2013).

pré-clínicos e clínicos de um biológico novo. Entretanto, o risco tecnológico é mitigado, pois o mecanismo de ação já foi validado.

## **Desenvolvimento de banco de células**

### *Seleção de linhagens celulares e construção gênica*

Definida a proteína-alvo, é necessário obter a sequência de DNA que a codifica, o que pode ser feito de duas formas, a depender de seu tamanho e complexidade. Uma consiste em extrair o DNA de um organismo doador, isolando a sequência de interesse. Como alternativa, pode-se sintetizar a sequência de interesse em laboratório, a partir de suas estruturas mais simples.

Depois da determinação e do isolamento do gene de interesse, o passo seguinte é inseri-lo em uma célula que possa ser cultivada. Para isso, há a necessidade de selecionar uma célula hospedeira na qual este será introduzido.

Embora numerosas linhagens tenham sido estudadas com o objetivo de serem empregadas como células hospedeiras para a produção de proteínas recombinantes, poucas mostraram propriedades favoráveis para a expressão de biofármacos.<sup>9</sup> A escolha da linhagem causa grande impacto no custo e na produtividade do processo de produção. Nesse estágio, a sequência genética pode ser otimizada para melhorar sua interação com a linhagem hospedeira escolhida. Cada pequena alteração na proteína-alvo pode modificar suas propriedades, gerando a necessidade de revalidação. Portanto, essa etapa deve ser compreendida como interdependente com as anteriores.

As células de mamíferos vêm sendo preferidas para a maioria dos desenvolvimentos recentes. Apesar de serem geralmente menos produtivas e de manejo mais complexo que as células oriundas de bactérias, fungos e insetos, geram proteínas com melhor funcionalidade. As células mais usadas são CHO (ovário de *hamster* chinês), NS0 (mieloma murino) e HEK293 (rim de embrião humano). Mais recentemente foi introduzida a linhagem PER.C6 (retina humana).

Depois de escolhida a linhagem celular, o gene de interesse deve ser ligado a um vetor de clonagem, que proporcionará a perpetuação do DNA modificado, processo denominado construção gênica. Atualmente estão disponíveis no mercado diversos tipos de vetores que permitem que o procedimento de

---

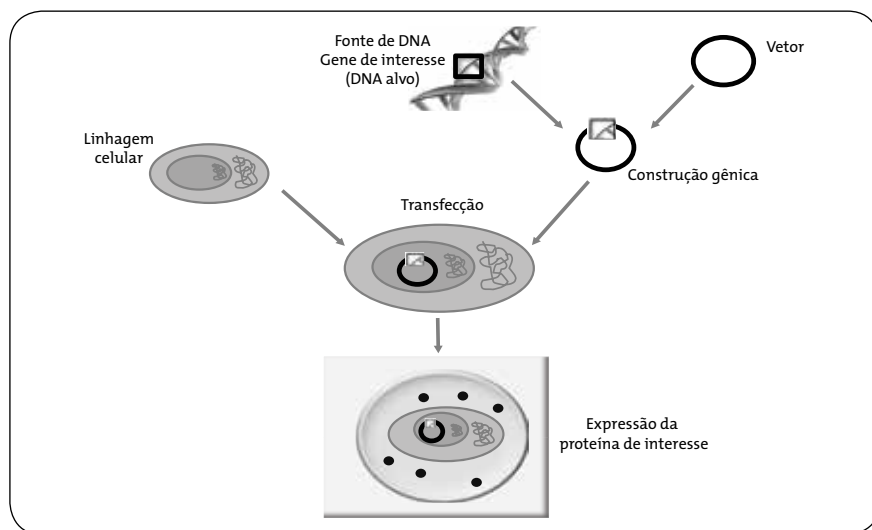
<sup>9</sup> Em alguns países é possível patentear linhagens celulares. Ver Zucoloto (2013).



clonagem seja realizado, como os plasmídeos<sup>10</sup> e os vetores virais. A escolha do vetor de clonagem depende da linhagem celular hospedeira, das características do gene a ser inserido e da aplicação pretendida para o gene clonado.

Escolhida uma linhagem celular, o vetor que contém o DNA recombinante deve ser nela inserido, procedimento denominado transfecção ou transformação. Após a transfecção, somente uma pequena fração das células expostas ao processo incorpora as sequências de DNA desejadas. Dessa forma, é necessário fazer a seleção dos clones produtivos, isto é, escolher as células que de fato incorporaram o DNA transfetado e expressam em maior quantidade a proteína de interesse. Todo processo está resumido na Figura 3.

Figura 3 | Etapas de clonagem e transfecção celular



Fonte: Adaptado de Portal Educação.

Nesse estágio, é realizada a produção em escala de laboratório a fim de obter pequenas quantidades da proteína recombinante, podendo-se antecipar questões relativas ao desenvolvimento de processo, como o meio de cultura utilizado. A proteína expressa precisa ser caracterizada quanto

<sup>10</sup> Plasmídeos são moléculas de DNA que apresentam a capacidade de autorreplicação. Virtualmente, quase todos os gêneros de bactérias têm plasmídeos, que podem conter os mais variados tipos de informação (Portal Educação).

a suas estruturas primária, secundária, terciária e quaternária,<sup>11</sup> bem como eventuais modificações pós-traducionais, além de confirmar sua capacidade de ligação ao alvo terapêutico. O processo é concluído por estudos de estabilidade, que possibilitam identificar alguns poucos clones candidatos para produção [Levine e Jagschies (2010)].

### *Geração do banco de células*

Após a identificação dos clones mais produtivos, estes devem passar por etapas de expansão e caracterização em que se seleciona o clone mais produtivo para gerar o Banco de Células Mestre (Master Cell Bank), ou apenas Banco Mestre (BM). Este é o conjunto de células de composição uniforme, derivadas de um único tecido ou célula (monoclonalidade), sendo composto por algumas dezenas de ampolas criopreservadas.<sup>12</sup>

A fabricação e a estocagem do Banco Mestre devem ser realizadas em ambiente certificado com Boas Práticas de Fabricação (BPF). O banco deve ainda ser testado para verificação de identidade, estabilidade gênica do clone e esterilidade.<sup>13</sup> A bateria de testes necessária para que um BM seja estabelecido é tão longa e complexa, que existem poucas empresas no mundo que detenham todas as competências para produzi-los.

Frascos individuais do BM são descongelados e expandidos para formar o Banco de Trabalho (BT), que também é criopreservado. Nesse estágio, deve-se confirmar que o BM e o BT são geneticamente idênticos. O tamanho desse banco dependerá do nível de demanda esperada ao longo de todo o ciclo do produto. Toda a produção do medicamento biológico, seja para a fase de lote-piloto, seja para os lotes industriais, terá como base as células derivadas do Banco de Trabalho.

### **Desenvolvimento de processo**

Há um desafio considerável na transposição da escala laboratorial para a piloto e desta para a escala industrial. Por envolverem organismos vivos, pequenas alterações de condições durante a otimização ou variações na linhagem celular original ou em parâmetros do processo produtivo podem produzir resultados

<sup>11</sup> Estrutura primária (sequência de aminoácidos), secundária (alfa hélice ou fita beta), terciária (enovelamento e conformação tridimensional) e quaternária (interação com outras proteínas).

<sup>12</sup> Preservadas em nitrogênio líquido ou gasoso.

<sup>13</sup> Por exemplo, contaminação bacteriana, fúngica, por microplasma, por vírus, pelo meio de cultura e por manipulação.

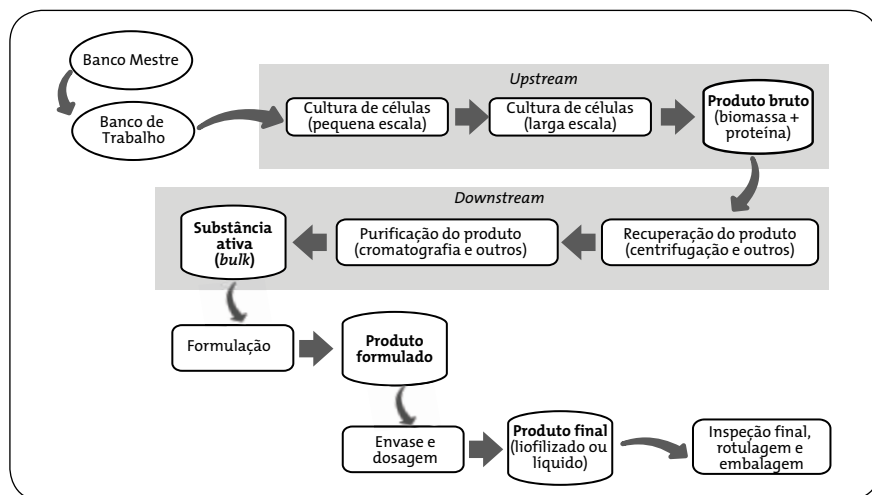
diferentes dos desejados. A partir da escala-piloto, todo o processo deve ser rastreável, já que seus lotes são utilizados durante os ensaios para comprovar a segurança e eficácia do novo produto, cujos resultados compõem o dossiê analisado pela agência regulatória [Reis, Pieroni e Souza (2010)].

O desenvolvimento de processo tem como objetivo determinar as condições e os parâmetros que forneçam a melhor relação custo-produtividade em escala industrial. Os métodos e protocolos que serão aplicados no processo de produção, no entanto, são testados e desenvolvidos desde as fases iniciais de P&D de produto e de desenvolvimento dos bancos de células, sendo otimizados e fixados durante sucessivas etapas de escalonamento, que se inicia na escala de bancada.

O escalonamento das condições de cultivo e purificação pode ser complexo e demorado, levando vários meses até que se consiga definir um processo que seja reprodutível, tanto no rendimento quanto em sua qualidade, e com o menor custo possível. Para isso, busca-se maximizar a produtividade, medida em gramas por litro (g/L). Para proteínas recombinantes, a produtividade tem variado entre 0,1 g/L a 1 g/L, embora os processos produtivos mais modernos, em alguns casos, possam alcançar até 5 g/L [Levine e Jagschies (2010)].

A Figura 4 apresenta as diferentes etapas do processo produtivo de um biofármaco produzido a partir de células animais.

Figura 4 | Etapas do processo produtivo de um biofármaco



Fonte: Elaboração própria, com base em Levine e Jagschies (2010).

### *Crescimento celular (upstream)*

Essa etapa começa com o descongelamento de uma ampola do Banco de Trabalho e o crescimento celular em meio de cultura e escalonamento desde pequeno volume até biorreatores de produção. Durante essa fase de escalonamento, é importante monitorar, a cada passagem de volume, parâmetros como viabilidade e concentração celular e atividade do produto, além de manter protocolos rígidos de controle de esterilidade da cultura.

O sistema de cultura deve fornecer as condições fisiológicas fundamentais para a sobrevivência e proliferação das células. Fatores como pH, temperatura e concentração de gases (oxigênio e gás carbônico) são determinantes para o correto cultivo de células animais.

Atualmente, há dois tipos básicos de processos de propagação celular: batelada ou contínuo. O modo de operação em batelada pode ser simples (*batch*), no qual após inoculação das células não ocorre qualquer suplemento adicional de substrato, ou alimentado (*feed batch*), em que se administra um ou mais nutrientes durante o cultivo, para repor aqueles consumidos pelas células.

Já o cultivo contínuo caracteriza-se pela contínua adição de meio de cultivo fresco e remoção da biomassa (meio de cultivo contendo células). Ambas as operações são realizadas à mesma vazão, de tal forma que se mantém o volume do reator constante. O cultivo contínuo pode também ser feito com retenção de células (perfusão), sendo o modo de cultivo mais produtivo e, ao mesmo tempo, o mais complexo. O uso desse modo de operação vem crescendo tanto em escalas de bancada e piloto quanto em escala industrial. Com a perfusão, é possível resolver a maior limitação do sistema contínuo – a reduzida produtividade decorrente da perda de células na saída do reator – por meio da retenção celular.

Ao fim do cultivo nos biorreatores, obtém-se uma biomassa impura, contendo a proteína de interesse, massa celular e outros compostos, que será levada à etapa seguinte.

### *Recuperação e purificação (downstream)*

Partindo da biomassa, deve-se obter a proteína de interesse com o grau de pureza requerido, conservando sua atividade biológica e terapêutica. O objetivo da etapa de purificação é, portanto, garantir que o produto cumpra todos os critérios de qualidade para ser utilizado como agente farmacológico.

Os princípios dos processos de purificação em escala de bancada e em piloto e industrial são semelhantes. Contudo, o escalonamento da produção, nesse estágio, volta-se para a contenção de custos, já que a purificação pode representar até 80% do custo de produção [Levine e Jagschies (2010)].

As estratégias dos processos de purificação dependem das diferenças nas propriedades físico-químicas da proteína de interesse e dos contaminantes. Essas diferenças podem ser na localização da proteína de interesse (dentro da célula ou no meio de cultura), na massa molar, solubilidade etc. Por exemplo, caso a proteína seja encontrada no interior da célula, são necessários protocolos especiais para extraí-las antes da purificação, os quais envolvem destruir as células para libertar a proteína, que depois deverá ser separada dos demais componentes celulares.

A primeira fase da etapa de purificação é chamada de recuperação, na qual a proteína é separada da massa celular. Posteriormente, a solução com o produto é submetida a uma série de processos cromatográficos específicos, a fim de separá-lo das impurezas encontradas. Outras etapas buscam remover DNA residual e desativar eventuais partículas virais que possam estar presentes. Após confirmação da pureza, chega-se finalmente, ao princípio ativo de um biofármaco.

## **Desenvolvimento de produto**

### *Desenvolvimento da formulação*

Uma vez gerada e purificada a proteína recombinante (princípio ativo), é necessário ainda desenvolver a formulação, de acordo com a forma farmacêutica pretendida, visando adequar solubilidade, duração do efeito, absorção e eliminação do produto pelo organismo de um paciente. O medicamento pode ser administrado de forma injetável, inalável, oral, tópica etc.

A maioria dos medicamentos biológicos é injetável, sendo administrados por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. A via oral não é possível por diversos motivos, entre eles que as proteínas são substâncias digeridas pelas enzimas do estômago, além de serem moléculas muito grandes e com elevada afinidade por água, o que inviabiliza as formulações que não as levem o mais diretamente possível aos tecidos-alvo [Keizer *et al.* (2010); Daugherty e Mrsny (2006)].

### Testes pré-clínicos

Obtido o medicamento final formulado, inicia-se a bateria de testes e ensaios de forma a demonstrar sua eficácia e segurança à agência reguladora, tendo em vista obter o registro de comercialização. A extensão dos estudos pré-clínicos e clínicos dependerá da natureza da substância ativa, da formulação e da complexidade de sua estrutura molecular, bem como de possíveis diferenças em comparação com o produto de referência, incluindo perfil de impurezas e estabilidade.

O objetivo central dos testes pré-clínicos é minimizar os riscos dos ensaios em seres humanos. Para que sejam aceitos pela autoridade regulatória, os testes precisam seguir as Boas Práticas de Laboratório (BPL) e utilizar animais certificados, assegurando sua robustez e confiabilidade [Pieroni *et al.* (2009)].

De modo geral, buscam avaliar os efeitos do novo medicamento no organismo (farmacodinâmica), a distribuição do produto no organismo (farmacocinética), a dose inicial segura para humanos, o esquema de incremento da dose, possível toxicidade e reações adversas, além de parâmetros seguros para o monitoramento clínico.

Algumas proteínas exigem avaliações próprias. Por exemplo, em função de suas propriedades imunológicas, os anticorpos monoclonais devem ser avaliados quanto a sua especificidade antigênica, reação com tecidos não alvo e possíveis reações do sistema imunológico (imunogenicidade).

Os ensaios pré-clínicos se valem de duas abordagens: *in vitro* (células cultivadas) e *in vivo* (em animais, propriamente). No primeiro caso, tem crescido a utilização de modelos celulares derivados de células-tronco, cuja robustez para se avaliar citotoxicidade e eficácia são bastante aceitos por agências reguladoras. Do ponto de vista ético, os ensaios *in vitro* são preferíveis ao uso de modelos animais e atualmente contribuem para uma seleção mais racional das concentrações dos agentes ativos a serem testadas nos animais.

Apesar da controvérsia quanto ao uso de animais de experimentação e da tendência cada vez maior de sua substituição por células cultivadas, esses tipos de ensaios ainda são indispensáveis para se avaliar preliminarmente o comportamento sistêmico do novo produto.

No caso dos biofármacos mais complexos, incluídos os anticorpos monoclonais, há necessidade de se realizarem ensaios utilizando modelos animais

de médio porte, como cães, *minipigs* ou macacos, tendo em vista avaliar o produto em um organismo com um sistema imunológico mais próximo ao humano. Essa é uma diferença significativa em relação aos produtos da síntese química, em que os modelos animais mais utilizados são os pequenos roedores.

### *Ensaios clínicos*

Os ensaios clínicos são testes desenhados para determinar segurança, eficácia, dosagem, reações adversas e efeitos adversos de longo prazo em função do uso de determinado medicamento em humanos. Os testes são conduzidos, em geral, em três fases antes do registro do medicamento e uma fase posterior ao registro. As fases têm quantidade crescente de voluntários, que podem ser sadios ou não, dependendo do tipo e do uso a que o medicamento se destina. Sua execução deve se dar sob normas éticas e sanitárias internacionalmente harmonizadas e aceitas, definidas como Boas Práticas Clínicas (BPC).<sup>14</sup>

No caso dos biossimilares, as normas brasileiras possibilitam uma abreviação dos ensaios clínicos necessários. No entanto, a dificuldade em se obter sua aprovação reside na complexidade inerente de produto biológico, na qual qualquer mudança de parâmetros no desenvolvimento do processo pode acarretar alteração na estrutura do produto. Por essa razão, as agências regulatórias solicitam não apenas a comparação físico-química com o medicamento de referência, mas também a demonstração da não inferioridade, por meio de ensaios clínicos e dos efeitos do biossimilar sobre a segurança e a eficácia dos pacientes.

## **Infraestrutura e competências para biotecnologia no Brasil**

A incorporação e a difusão de novas tecnologias dependem de dinâmicas setoriais e estruturas institucionais particulares. Como área transversal, o impacto da biotecnologia moderna variou em cada um dos setores industriais de aplicação<sup>15</sup> e entre diferentes países. Assim, antes de passar à discussão sobre a infraestrutura e as competências para desenvolvimento

<sup>14</sup> Para mais detalhes, ver Gomes *et al.* (2012).

<sup>15</sup> Para o caso dos biocombustíveis, por exemplo, ver Nogueira (2008).

de medicamentos biotecnológicos no país, cumpre analisar brevemente o cenário nacional da indústria farmacêutica.

### **Indústria farmacêutica brasileira**

A centralidade das atividades de P&D na competitividade da indústria farmacêutica global levou a que estas, historicamente, fossem preservadas nas matrizes das empresas transnacionais. A internacionalização do setor se deu inicialmente por meio de representações comerciais e de instalações produtivas em etapas finais da cadeia, como embalagem e formulação. Esse padrão refletiu-se no Brasil, sendo seu mercado de medicamentos dominado por multinacionais, que realizavam no país etapas de formulação e envase dos produtos, além da comercialização [Paranhos (2012); Radaelli (2008)].

Ao longo do século XX, diversos países em desenvolvimento buscaram implementar políticas de incentivo à atração de investimentos externos e fortalecimento de empresas locais. No Brasil, embora algumas iniciativas pontuais tenham prosperado, foi apenas após a Lei dos Medicamentos Genéricos (Lei 9.789/1999) que as empresas farmacêuticas brasileiras se capacitaram e se fortaleceram como atores relevantes no mercado nacional. Depois de mais de uma década, essas empresas apresentam uma trajetória positiva na incorporação de atividades de P&D em suas rotinas, sendo capazes de inovações incrementais, como combinações de princípios ativos e novas formulações de medicamentos sintéticos [Palmeira Filho *et al.* (2012); Pimentel *et al.* (2012)].

Entretanto, mesmo com o crescente esforço de inovação, as principais empresas brasileiras ainda investem menos em atividades de P&D do que suas concorrentes globais, proporcionalmente à receita. Ao mesmo tempo, as multinacionais aqui instaladas ainda não consideram o Brasil uma opção atraente para suas estratégias de internacionalização de P&D, exceto para os ensaios clínicos.<sup>16</sup>

Vale ressaltar que as competências detidas pelas empresas nacionais relacionam-se principalmente à formulação de medicamentos de síntese química. Assim, a incorporação de medicamentos biotecnológicos em seus portfólios não depende apenas de uma simples ampliação dos investimen-

---

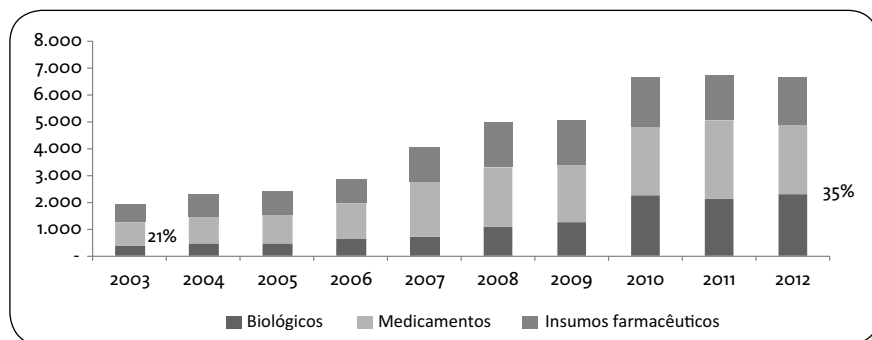
<sup>16</sup> Para uma análise do processo de internacionalização dos ensaios clínicos, ver Gomes *et al.* (2012).



tos em P&D. Há a necessidade ainda de um passo anterior, sobretudo no sentido de construir as competências, instalações produtivas próprias e capacitação de mão de obra.

Há, contudo, algumas instituições públicas e empresas privadas capazes de produzir produtos biológicos (vacinas e biofármacos de primeira geração). Mesmo com experiências pontuais, pode-se dizer que o baixo investimento privado em inovação farmacêutica no país é um dos motivos para a lenta difusão da biotecnologia moderna na indústria brasileira. Isso se reflete, por exemplo, na elevada participação desses produtos no déficit comercial da indústria farmacêutica (35%), superior à participação desses produtos no mercado farmacêutico global (cerca de 20%), como se pode verificar no Gráfico 3.

**Gráfico 3 | Déficit comercial da cadeia farmacêutica (em US\$ milhões)**



Fonte: Abiquifi.

Tal situação de dependência tecnológica brasileira é comum aos outros setores intensivos em engenharia e tecnologia, conforme analisam Inhudes *et al.* (2012). O momento, no entanto, é positivo, com diversas iniciativas de empresas nacionais e multinacionais com objetivo de produzir e desenvolver medicamentos de base biotecnológica.

## Base tecnológica

Sem uma demanda clara da indústria, o sistema científico-acadêmico brasileiro apresenta historicamente uma característica particular de retroalimentação que perpassa as diversas áreas do conhecimento: 90% dos cientistas e engenheiros envolvidos com atividades de P&D trabalham em instituições científicas e tecnológicas [Paranhos (2012)].

Mesmo se medido pelo número de publicações, o sistema científico brasileiro está aquém de seu potencial, participando menos em produção científica do que em população e Produto Interno Bruto (PIB), proporcionalmente ao mundo.<sup>17</sup> Apesar disso, a ciência brasileira é geralmente bem avaliada pela literatura, com destaque para a biologia molecular e a medicina [Motta (2009); Paranhos (2012)].

Considerado uma das realizações mais emblemáticas da ciência mundial das décadas de 1990 e 2000, o projeto de mapeamento do genoma humano abriu caminho para diversas aplicações da biotecnologia para a saúde: há mais de 350 ensaios clínicos em andamento no mundo de medicamentos biotecnológicos baseados em seus resultados. O projeto teve significativa participação brasileira, que chegou a figurar no quinto lugar do *ranking* no ano 2000, atrás apenas de Estados Unidos, Reino Unido, Alemanha e Japão. Entretanto, a participação do Brasil se reduziu ao longo da década de 2000, tendo sido ultrapassado por quatro países, entre eles a China [NIH (2013); Motta (2009)].

A queda da participação brasileira no projeto genoma é sintoma da desaceleração da produção científica brasileira nas áreas relacionadas à biotecnologia moderna, que se expressa nos indicadores de esforço mais tradicionais, como número de publicações e número de pedidos de patentes [Motta (2009)].

Entre 1996 e 2011, a participação de publicações no campo da “Bioquímica, genética e biologia molecular” caiu de 14% para 9% da produção científica nacional, apesar de ter crescido em termos absolutos. Além das análises quantitativas, se considerado o índice de impacto (citações), o Brasil cai da 14<sup>a</sup> para a 26<sup>a</sup> posição no *ranking* mundial da área de biotecnologia [Scimago (2013)].

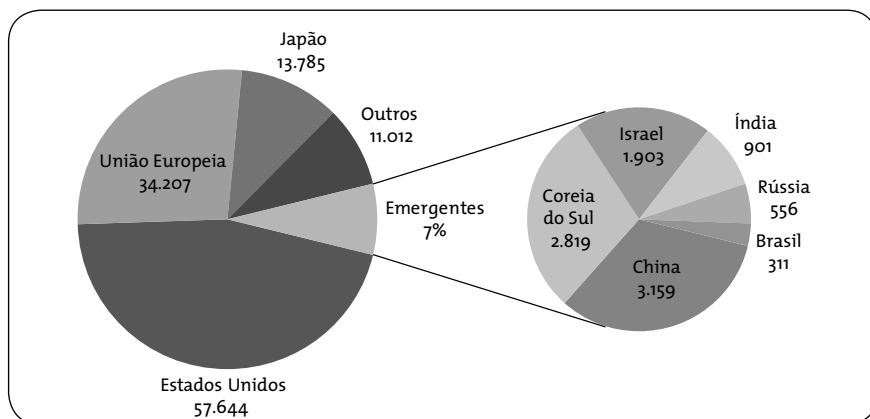
Quanto às patentes com depósito internacional,<sup>18</sup> a posição do Brasil é também de fragilidade, embora se notem alguns avanços. Tanto no *ranking* de biotecnologia como no *ranking* geral, o país ocupa a 25<sup>a</sup> posição, bem abaixo de outros países emergentes, como China, Coreia do Sul, Israel, Índia e Rússia. Um fato positivo é que o Brasil foi um dos países que mais

<sup>17</sup> O Brasil representa 2,2% das publicações, 2,9% da população e 3,5% do PIB global, segundo dados de 2011 de Scimago (2013) e do Banco Mundial.

<sup>18</sup> Foram consideradas as patentes depositadas de acordo com as regras do Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (Patent Cooperation Treaty – PCT).

cresceram no período 1999-2010, embora a base de comparação seja muito pequena, apenas quatro pedidos em 1999 (OECDstat).

**Gráfico 4 | Estoque de pedidos de patentes internacionais, área de biotecnologia, por nacionalidade do solicitante, 1999-2010**



Fonte: Elaboração própria, com base em OECDstat.

Do lado empresarial, o país apresenta uma base significativa de companhias com atuação em biotecnologia. Entretanto, estas se caracterizam por um porte pequeno, muitas vezes pré-operacional, com elevada dependência de recursos públicos não reembolsáveis<sup>19</sup> [Biomina (2011)].

No campo da biotecnologia, portanto, tanto do lado da produção acadêmica quanto das empresas de base tecnológica, o Brasil exibe alguns sinais positivos, mas está distante de obter expressão global, mesmo se comparado aos demais países emergentes.

Além das questões relacionadas a capacitação técnica e geração de conhecimento, nota-se ainda que as estruturas não são certificadas pelas agências reguladoras específicas. A obtenção e a manutenção dos certificados de Boas Práticas de um laboratório não dependem apenas do investimento inicial em obras e equipamentos, mas também, e principalmente, de manutenção constante e gestão eficaz. A necessidade de controle dos processos, no sentido de rastreabilidade e reprodutibilidade dos resultados, é o principal diferencial

<sup>19</sup> Em 2010, das 271 empresas que declararam ter atuação em biociências, 72% geraram receitas anuais inferiores a R\$ 1 milhão. Ainda, os recursos não reembolsáveis provenientes de fontes públicas foram apontados como a fonte mais relevante de financiamento para 69% das empresas [Biomina (2011)].

de um laboratório certificado em relação àquele estritamente acadêmico e uma das razões da dificuldade das universidades em gerir tais estruturas.

Assim, os papéis esperados de cada ator devem respeitar suas características. As instituições científicas e tecnológicas (ICT) têm boas condições de atuar em pesquisa básica. No entanto, quando há necessidade de trabalhar em ambientes regulados, com prazos exíguos e gestão ágil, as empresas oferecem melhores condições de atender à demanda. Cabe ressaltar que as limitações das ICTs para atuar em ambientes regulados normalmente associam-se ao fato de serem instituições públicas, com todas as limitações legais para contratação de pessoal e aquisição de materiais e serviços. O Quadro 1 resume essas especificidades.

**Quadro 1 | O papel das ICTs e das empresas em P&D de medicamentos biotecnológicos**

Instituições científicas e tecnológicas	Empresas
Base científica	Base regulatória (Boas Práticas)
Indicação terapêutica incerta	Indicação terapêutica definida
Determinação de alvos moleculares	Validação de alvos moleculares
Formulação de hipóteses	Testes de hipóteses em modelos conhecidos
Geração de novos modelos para testes	Modelos reconhecidos ou validados
Estudo de mecanismo de ação	Eficácia comparada

Fonte: Adaptado de Paranhos (2012).

Entre as empresas, cabe distinguir as farmacêuticas e as CROs. As primeiras são responsáveis por financiar a cadeia de P&D, seja demandando serviços de terceiros, seja por meio de seus departamentos internos. Já as CROs tendem a atuar como prestadoras de serviços dentro da cadeia, especializando-se em etapas específicas.

Considerando o elevado custo fixo de se manterem infraestruturas certificadas, sua sustentabilidade depende do volume e da continuidade dos investimentos em P&D privados e públicos. Todavia, na comparação internacional de destinação de recursos de P&D, tanto para saúde quanto para biotecnologia, o Brasil também figura com valores inferiores aos dos países desenvolvidos ou das principais nações emergentes.

Foram investidos aproximadamente R\$ 2,5 bilhões em atividades inovativas relacionadas à saúde no país, dos quais 43% público e 57% de empresas.<sup>20</sup> Os Estados Unidos lideram com significativa folga o investimento em atividades de P&D para a saúde, com cerca de US\$ 90 bilhões em 2009, sendo quase iguais as parcelas pública e privada (National Science Foundation).

Com base nas informações de OECD (2012), é possível estimar o investimento de alguns países<sup>21</sup> em P&D, específico em biotecnologia para saúde, referente a 2010. Dessa base, destaca-se a Coreia do Sul, com a cifra de US\$ 2 bilhões, superada apenas pela Alemanha, cujo desembolso foi de aproximadamente US\$ 6 bilhões. Os dados revelam que a Coreia investiu em P&D de biotecnologia para a saúde valores bem superiores ao total aplicado pelo Brasil em P&D para toda a área de saúde.

Para reverter essa situação, o primeiro passo é fortalecer a inovação nas empresas farmacêuticas instaladas no Brasil. Estas são os atores capazes de sustentar a demanda por serviços tecnológicos ao longo do tempo, por meio da efetiva introdução de novos medicamentos no mercado.

### **Competências e infraestrutura no Brasil: avaliação qualitativa exploratória**

Os principais projetos mapeados que visam ao desenvolvimento e à produção de medicamentos biotecnológicos no Brasil devem aproximar-se mais da estratégia de terceirização, havendo espaço para prestadores de serviços tecnológicos. Diante de uma demanda potencial, esta seção tem o objetivo de discutir, de forma exploratória, as competências e a infraestrutura existentes no país em biotecnologia para saúde humana.

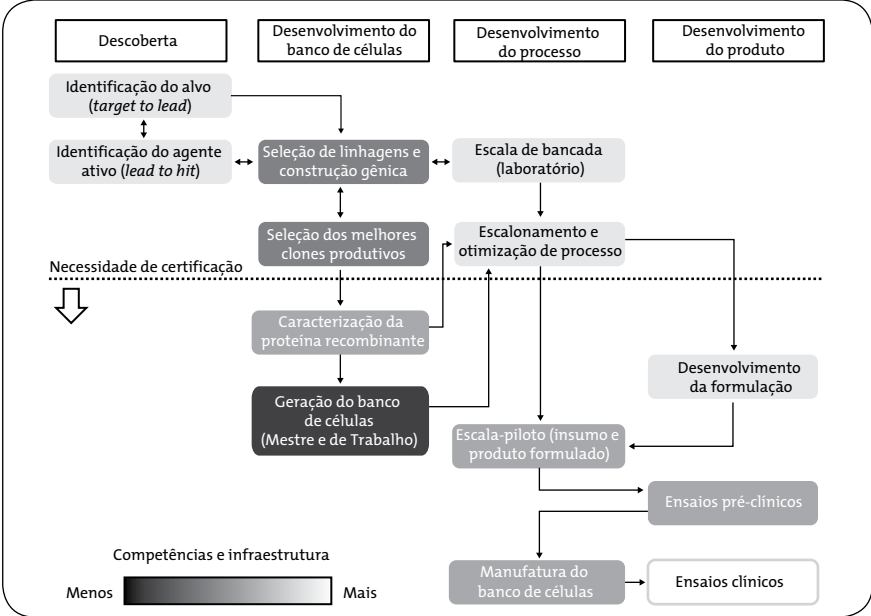
As informações baseiam-se integralmente em avaliações qualitativas, pesquisa de campo exploratória não exaustiva e na experiência da equipe do BNDES, sendo sujeitas a erros e omissões. Para facilitar o entendimento, parte-se do fluxo de desenvolvimento de um medicamento biotecnológico

<sup>20</sup> Foram considerados os investimentos públicos em P&D para o objetivo socioeconômico “saúde” pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação; e os investimentos privados em atividades inovativas da indústria farmacêutica apurados pela Pintec/Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, ambos para o ano de 2008.

<sup>21</sup> Os países que prestaram informações completas à organização foram Alemanha, Coreia do Sul, Canadá, Itália, Polônia, Austrália, Portugal e Eslovênia.

(Figura 2), discutindo-se o estágio brasileiro em cada uma das etapas apresentadas, cujo resultado foi sistematizado na Figura 5.

Figura 5 | Cadeia de P&D de biotecnologia no Brasil



Fonte: Elaboração própria.

Na identificação de alvos terapêuticos, há competências em bioquímica, biologia molecular e modelagem computacional no âmbito das universidades. Além disso, há no país competências em medicina nas principais classes terapêuticas que se constituem alvo dos medicamentos biotecnológicos. Entretanto, essas não vêm se refletindo em um volume significativo de projetos de desenvolvimento de novos medicamentos.

Para a etapa de identificação do agente ativo, algumas instituições no país são dotadas da infraestrutura necessária, como os modernos equipamentos de High Throughput Screening e as competências associadas à engenharia de proteínas. Contudo, essa tarefa depende de metodologias específicas para cada alvo terapêutico, exigindo foco de pesquisa por parte tanto das ICTs quanto das empresas. A pulverização dos recursos de pesquisa, em ambas as esferas, e o incentivo à publicação acadêmica reforçam o cenário de baixo dinamismo.

No que diz respeito ao desenvolvimento do banco de células, também há competências relacionadas à seleção de linhagens celulares e construção gênica. No entanto, a obtenção do organismo geneticamente modificado não é suficiente para garantir a viabilidade do produto. Considerações quanto a produtividade e estabilidade das células, grau de pureza da proteína obtida, além de gestão de custos e prazos de pesquisa, são fundamentais para que o conhecimento gerado possa ter aplicação industrial e ser relevante em contexto de concorrência internacional. Estas, em geral, não são preocupações das pesquisas acadêmicas no país.

Já as etapas de caracterização de proteínas dependem da construção de infraestruturas certificadas, com a necessária capacitação de pessoal para trabalhar em ambientes regulados. Existem instituições capazes de fazer parte dos testes necessários, embora sem certificação. No caso da geração dos Bancos Mestre e de Trabalho, não há histórico de realização dessas atividades, exceto para algumas vacinas. Cabe ressaltar que ambas as etapas são muito específicas, sendo conduzidas, em geral, por um conjunto restrito de empresas globais.

Em escala de bancada, existe uma quantidade significativa de instituições qualificadas. Conforme se avança nas etapas de desenvolvimento de processo, reduz-se o número de atores capacitados, sobretudo a partir da produção de lotes-piloto, quando a infraestrutura deve ser certificada. Hoje, há empresas que contam com essa estrutura internamente e há iniciativas para que essas atividades sejam realizadas também como serviços terceirizados.

No que tange ao desenvolvimento da formulação, as empresas brasileiras podem utilizar parte das competências adquiridas no desenvolvimento de produtos sintéticos, além dos laboratórios e equipamentos de seus centros de P&D. Entretanto, a menor estabilidade característica dos produtos biológicos leva a dificuldades adicionais nessa etapa, para as quais as empresas brasileiras ainda não detêm experiência.

No caso dos testes pré-clínicos em animais, embora existam instituições capazes de realizar alguns tipos de ensaios de atividade e toxicologia para pequenas moléculas e até células-tronco, o país não conta com biotérios certificados capazes de produzir animais de experimentação livres de agentes patológicos (SPF) para ensaios de medicamentos biotecnológicos.<sup>22</sup> Além disso, os testes e

---

<sup>22</sup> O custo unitário de aquisição de um animal SPF é muito superior ao de um animal não certificado.

os biotérios específicos para os produtos biológicos mais complexos, que devem utilizar macacos ou outros animais de médio porte, também não estão disponíveis. Apesar dos projetos em andamento para a construção de infraestruturas certificadas, a formação de recursos humanos para trabalhar em ambientes regulados surge como um desafio adicional [Pieroni *et al.* (2009)].

Já na etapa clínica, o principal entrave é o prazo no trâmite regulatório, fazendo com que os ensaios demorem muito a iniciar em comparação a outros países. Adicionalmente, os ensaios em Fase I demandam infraestruturas para internação e realização de exames mais complexos que se encontram disponíveis em poucas instituições no país [Gomes *et al.* (2012)].

Em resumo, o estágio atual da cadeia de P&D de medicamentos biotecnológicos no país é incipiente. Diante de um movimento que aponta para a criação de demanda, um recurso escasso em praticamente todas as etapas é a mão de obra qualificada. A formação e a fixação de recursos humanos tornam-se, assim, fundamentais para o verdadeiro adensamento da cadeia de biotecnologia no país.

Além de iniciativas para a formação interna de profissionais qualificados, observa-se uma oportunidade de repatriação de pesquisadores, cientistas e engenheiros brasileiros, em função do baixo dinamismo da economia dos países desenvolvidos. A experiência internacional desses profissionais pode ser fundamental para a estratégia nacional de *catch-up*.

Outro problema frequente relaciona-se à gestão das instituições capazes de se inserirem na cadeia de P&D. A fixação de competências e de infraestrutura em empresas segue como um dos grandes desafios para que essas atividades possam de fato ser realizadas de forma competitiva.

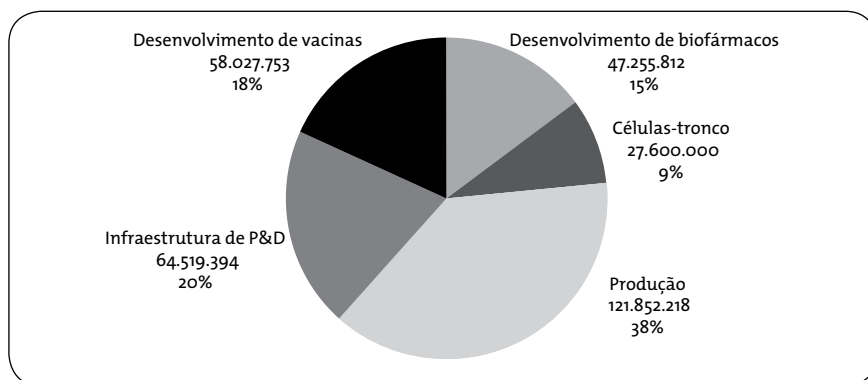
### **Atuação do BNDES**

Desde meados dos anos 2000, o BNDES atua no estímulo à construção de uma indústria de biomedicamentos no país e de sua respectiva cadeia de P&D e serviços tecnológicos. Para tanto, a instituição vem utilizando diversos instrumentos financeiros que buscam se adequar ao risco tecnológico de cada projeto. Em função do estágio incipiente da cadeia, o destaque foram os recursos não reembolsáveis (BNDES Funtec), que representaram mais de 40% dos aportes. Além disso, também são representativos os instrumentos de participação acionária (BNDESPAR) e de financiamento reembolsável (BNDES Profarma).



Nesse período, foram apoiados projetos de: desenvolvimento de biofármacos, desenvolvimento de vacinas, células-tronco, infraestrutura de P&D e produção de biofármacos, totalizando mais de R\$ 320 milhões, em 17 projetos, conforme distribuição do Gráfico 5.

**Gráfico 5 | Apoio do BNDES a projetos relacionados à biotecnologia para saúde, por objetivo, estoque de operações aprovadas até jun. 2013 (em R\$)**



Fonte: BNDES.

Em paralelo, o BNDES buscou fomentar projetos relacionados às etapas produtivas da biotecnologia, necessários à sustentação da cadeia de P&D. Atualmente, estão mapeados projetos de investimentos produtivos da ordem de R\$ 3 bilhões.<sup>23</sup> A concretização desses investimentos é reforçada pelo anúncio de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), entre laboratórios públicos e empresas privadas, que sinaliza a compra de alguns dos principais produtos biotecnológicos pelo Ministério da Saúde caso eles venham a ser produzidos no país [Ministério da Saúde (2013)]. No bojo desses investimentos, espera-se um aumento da demanda por serviços de toda a cadeia de P&D de biotecnologia.

## Considerações finais

Uma das mais importantes revoluções científicas da segunda metade do século XX, a biotecnologia foi incorporada no campo farmacêutico como

<sup>23</sup> Além dos projetos da Biomim, para a produção de insulina humana, e do Cristália, que finalizou uma planta de biofármacos em escala-piloto, anunciaram investimentos no desenvolvimento e na produção de biofármacos no país as empresas Novartis, Bionovis, Orygen e Libbs.

uma nova trajetória tecnológica. Surgiram novos atores, principalmente prestadores de serviços tecnológicos especializados, além de novas formas de gestão da P&D, compreendidas no conceito de inovação aberta. Ainda abriu-se um campo significativo de novos medicamentos destinados ao atendimento de necessidades de saúde não alcançadas pela síntese química.

A ampliação do escopo de produtos e terapias possíveis com o advento da biotecnologia moderna gera uma oportunidade de *catch-up* para que os países em desenvolvimento possam se inserir na cadeia global de inovação farmacêutica. A limitação desses países para investir em conhecimento científico leva a uma necessidade de buscar alternativas para acelerar a internalização de competências. Assim, as políticas públicas vêm enfocando a produção de medicamentos biotecnológicos como o passo inicial na trajetória de aprendizado nessa nova tecnologia.

No Brasil, os projetos para a produção de medicamentos biotecnológicos começaram a despontar. A internalização de competências produtivas relacionadas à biotecnologia moderna deve ser acompanhada, nas etapas que forem competitivas, pelo adensamento da cadeia de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos biotecnológicos. Essa é uma estratégia viável para que a indústria brasileira agregue valor nas etapas mais relevantes da cadeia e se capacite para desenvolver produtos inovadores no longo prazo.

Neste trabalho, procurou-se contribuir com uma sistematização das etapas que compõem o processo de P&D farmacêutico, enfatizando as especificidades dos produtos biotecnológicos. Por meio dessa sistematização, foi possível organizar impressões sobre as competências e a infraestrutura do Brasil.

Sugerem-se, assim, três itens para as políticas públicas: profissionalização das instituições, capacitação de recursos humanos e incentivo à demanda por serviços tecnológicos. Parte importante do processo de aprendizado tecnológico brasileiro passa pela transição de operação das etapas em ambientes acadêmicos para estruturas certificadas. Dessa maneira, os projetos de infraestrutura de P&D devem ser constituídos de forma a garantir o atendimento das normas regulatórias nacionais e internacionais. Para isso, a formação de recursos humanos para trabalhar em ambientes regulados, seja para as etapas produtivas ou de P&D, é o item mais crítico apontado pelas instituições e empresas entrevistadas e deve figurar como elemento central da agenda de políticas públicas.

Em paralelo, visando proporcionar sustentabilidade financeira para as instituições e empresas que compõem a cadeia, será necessário criar mecanismos que induzam à contratação local de serviços tecnológicos pelos projetos de biotecnologia em curso e futuros. Os instrumentos atuais de financiamento e compras governamentais podem ser adaptados para cumprir esse papel adicional.

## Referências

BERNDT, E.; GOTTSCHALK, A.; STROBECK, M. Opportunities for improving the drug development process: results from a survey of industry and the FDA. *National Bureau of Economic Research*, Cambridge, n. 11.425, jun. 2005.

BIOMINAS. *A Indústria de Biociências Nacional: caminhos para o crescimento*. PWC, 2011. Disponível em: <<http://www.biominas.org.br/blog/2011/09/26/a-industria-de-biociencias-nacional-caminhos-para-o-crescimento/>>. Acesso em: 6 ago. 2013.

BLUNDELL, T. Structure-based drug design. *Nature*, v. 384, p. 23-26, nov. 1996. Disponível em: <<http://www.nature.com/nature/supplements/collections/drugdesign/pdf/iddsupp-v384-n6604-23a.pdf>>. Acesso em: 6 ago. 2013.

CHESBROUGH, H.; VANHAVERBECK, W.; WEST, J. (Ed.). *Open Innovation: researching a new paradigm*. Oxford: Oxford University Press, 2006.

DAUGHERTY, A. L.; MRSNY, R. J. Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics. *Advanced Drug Delivery Review*, n. 58, v. 5-6, p. 686-706, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839640>>. Acesso em: 6 ago. 2013.

FRIEDMAN, Y. *Building Biotechnology: Business, regulations, patents, law, politics, science*. Washington D.C.: Logos Press, 2008.

GABI – GENÉRICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE. China to release biosimilars guidelines. *GaBI Online*, nov. 2012a. Disponível em: <<http://www.gabionline.net/Guidelines/China-to-release-biosimilars-guidelines>>. Acesso em: 6 ago. 2013.

\_\_\_\_\_. Efficacy, extrapolation and interchangeability of biosimilars. *GaBI Online*, nov. 2012b. Disponível em: <<http://www.gabionline.net/>>

Biosimilars/Research/Efficacy-extrapolation-and-interchangeability-of-biosimilars/>. Acesso em: 6 ago. 2013.

\_\_\_\_\_. ‘Similar biologics’ approved and marketed in India. *GaBI Online*, abr. 2013a. Disponível em: <<http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Similar-biologics-approved-and-marketed-in-India>>. Acesso em: 6 ago. 2013.

\_\_\_\_\_. US guidelines for biosimilars. *GaBI Online*, abr. 2013b. Disponível em: <<http://www.gabionline.net/Guidelines/US-guidelines-for-biosimilars>>. Acesso em: 6 ago. 2013.

\_\_\_\_\_. When will the US biosimilars pathway be used? *GaBI Online*, mai. 2013c. Disponível em: <<http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/When-will-the-US-biosimilars-pathway-be-used>>. Acesso em: 6 ago. 2013.

GOMES, R. P. *et al.* Ensaios Clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, n. 36, p. 45-84, 2012.

GONÇALVES, J. *O circuito do medicamento: da molécula à farmácia*. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.

IMS HEALTH. *Shaping the biosimilars opportunity: a global perspective on the evolving biosimilars landscape*. Londres: IMS Health, 2011. Disponível em: <[http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Home%20Page%20Content/IMS%20News/Biosimilars\\_Whitepaper.pdf](http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Home%20Page%20Content/IMS%20News/Biosimilars_Whitepaper.pdf)>. Acesso em: 6 ago. 2013.

INHUDES, A. *et al.* A Economia Brasileira: Conquistas dos últimos dez anos e perspectivas para o futuro. *BNDES 60 anos: Perspectivas Setoriais*, v. 1, p. 12-40. Rio de Janeiro: BNDES, out. 2012.

JOHNSON, I. S. Human insulin from recombinant DNA technology. *Science*, n. 219, v. 4.585, p. 632-637, 1983.

KEIZER, R. J. *et al.* Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clinical Pharmacokinet*, n. 49, v. 8, p. 493-507, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20608753>>. Acesso em: 6 ago. 2013.

LANDIM, A. *et al.* Tendências Internacionais e Oportunidades para o Desenvolvimento de Competências Tecnológicas na Indústria Brasileira de Vacinas. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, n. 35, p. 189-232, mar. 2012. Disponível em: <[http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes\\_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set3506.pdf](http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set3506.pdf)>. Acesso em: 6 ago. 2013.

LEVINE, H.; JAGSCHIES, G. (Org.). *The Development of Therapeutic Monoclonal Antibody Products: a comprehensive guide to CMC activities from clone to clinic*. BioProcess Technology Consultants, 2010.

McKELVEY, M.; ORSENIGO, L. *Pharmaceutical as a sectoral innovation system*. European Sectoral Systems of Innovation Project, nov. 2001. Disponível em: <[http://www.druid.dk/uploads/tx\\_picturedb/dw2002-447.pdf](http://www.druid.dk/uploads/tx_picturedb/dw2002-447.pdf)>. Acesso em: 6 ago. 2013.

MESTRE-FERRANDIZ, J.; SUSSEX, J.; TOWSE, A. *The R&D Cost of a New Medicine*. Reino Unido: Office of Health Economics, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Complexo industrial: Brasil amplia produção de medicamentos biológicos*. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <<http://www.blog.saude.gov.br/complexo-industrial-brasil-amplia-producao-de-medicamentos-biologicos/>>. Acesso em: 6 ago. 2013.

MORAES, A. M.; AUGUSTO, E.; CASTILHO, L. (Ed.). *Tecnologia de Cultivo de Células Animais: de biofármacos a terapia gênica*. São Paulo: Editora Roca, 2008.

MOTTA, E. A. (Coord.). *Perspectivas do investimento nas indústrias baseadas em ciência*. Rio de Janeiro: UFRJ, Instituto de Economia, 2008/2009.

NIH – NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. *NIH Fact Sheets: Human Genome Project*. 2013. Disponível em: <[report.nih.gov/NIHfactsheets/ViewFactSheet.aspx?csid=45&key=H#H](http://report.nih.gov/NIHfactsheets/ViewFactSheet.aspx?csid=45&key=H#H)>. Acesso em: 10 jun. 2013.

NOGUEIRA, L. A. H. (Org.) *Bioetanol de cana-de-açúcar: energia para o desenvolvimento sustentável*. Rio de Janeiro: BNDES, 2008.

OECD – ORGANIZAÇÃO PARA A COOPERAÇÃO ECONÔMICA E DESENVOLVIMENTO. *Biotechnology Statistics Database*, dez. 2012. Disponível em: <[www.oecd.org/sti/biotechnology/indicators](http://www.oecd.org/sti/biotechnology/indicators)>. Acesso em: 6 ago. 2013.

- PALMEIRA FILHO, P. *et al.* O desafio do financiamento à inovação farmacêutica no Brasil: a experiência do BNDES Profarma. *Revista do BNDES*, Rio de Janeiro, n. 37, p. 69-90, jun. 2012.
- PARANHOS, J. *Interação entre empresas e instituições de ciência e tecnologia: o caso do sistema farmacêutico de inovação*. Rio de Janeiro: EdUERJ, 2012.
- PIERONI, J. P. *et al.* Terceirização da P&D de Medicamentos: panorama do setor de testes pré-clínicos no Brasil. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, n. 29, p. 131-158, 2009.
- PIMENTEL, V. *et al.* Saúde como desenvolvimento: perspectivas para a atuação do BNDES no Complexo Industrial da Saúde. *BNDES 60 anos: Perspectivas Setoriais*, v. 1, p. 300-333. Rio de Janeiro: BNDES, out. 2012.
- PISANO, G. Pharmaceutical Biotechnology. In: STEIL, B.; VICTOR, D.; NELSON, R. (Ed.). *Technological Innovation & Economic Performance*. Estados Unidos: Princeton University Press, 2002.
- PIZA, F. *Cadeias de desenvolvimento e de produção de biofármacos no Brasil*. Apresentação realizada na oficina de trabalho Registro de Biofármacos: Análise do Marco Legal à Luz das Necessidades do Desenvolvimento Brasileiro. Brasília, 8 dez. 2008.
- PORTAL EDUCAÇÃO. *Curso de Biotecnologia – módulo II*. Programa de Educação Continuada. Disponível em: <<http://www.portaleducacao.com.br/biologia/cursos/123/biotecnologia>>. Acesso em: 6 ago. 2013.
- RADAELLI, V. A Nova Conformação Setorial da Indústria Farmacêutica Mundial: redesenho nas pesquisas e ingresso de novos atores. *Revista Brasileira de Inovação*, Rio de Janeiro, n. 7, v. 2, p. 445-482, jul./dez. 2008.
- REIS, C. *et al.* Biotecnologia para Saúde Humana: tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, n. 29, p. 359-392, 2009.
- REIS, C.; LANDIM, A. B.; PIERONI, J. P. Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, n. 34, p. 5-44, 2011.
- REIS, C.; PIERONI, J. P.; SOUZA, J. O. Biotecnologia para Saúde no Brasil. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, n. 32, p. 193-230, 2010.

SCIENTIFIC AMERICAN. *Scientific American Worldview Scorecard: a global biotechnology perspective*. Estados Unidos: Scientific American, 2013.

SCIMAGO. *SJR: SCImago Journal & Country Rank*. Disponível em: <<http://www.scimagojr.com/>>. Acesso em: jul. 2013.

SILVEIRA, J. M.; FUTINO, A. M.; OLALDE, A. R. Biotecnologia: corporações, financiamento da inovação e novas formas organizacionais. *Economia & Sociedade*, Campinas, v. 11, n. 1, p. 129-164, jan.-jun. 2002.

SMITH, C. Drug target validation: Hitting the target. *Nature*, v. 422, p. 341-347, mar. 2003. Disponível em: <<http://www.nature.com/nature/journal/v422/n6929/full/422341a.html>>. Acesso em: 6 ago. 2013.

ZUCOLOTO, G. Patenteamento em biotecnologias: a experiência chinesa, Ipea, Texto para discussão, n. 1841, 2013. <[http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/1429/1/TD\\_1841.pdf](http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/1429/1/TD_1841.pdf)>. Acesso em: 22 ago. 2013.